



Beyin MR Görüntülerinde Alzheimer Hastalığının Özniteliklerinin Çıkarılması Extraction of features of Alzheimer Disease on Brain MR Images

Muhammet Üsame ÖZİÇ¹, Yüksel ÖZBAY¹, Ahmet Hakan EKMEKÇİ²

¹Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümü
Selçuk Üniversitesi Mühendislik Fakültesi
{muozic,yozbay}@selcuk.edu.tr

²Nöroloji Anabilimdalı
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
hakanekmekci@selcuk.edu.tr

Özetçe

Alzheimer Hastalığı (AH) yaşlılıkla beraber ortaya çıkan ve hastalık ilerledikçe beyinde ciddi hasarlar meydana getiren nörolojik bir hastalıktır. Hastalığı durduran bir tedavi olmadığı gibi başlangıç sebebi de halen bilinmemektedir. Çalışmalar hastalığın erken safhada teşhisi, tedavisi ve beyinde oluşan doku kayıplarının hesaplanması noktasında yoğunlaşmaktadır. Bu çalışmada Alzheimer Hastalığı için öznitelik anlamı taşıyan Gri Madde (GM), Beyaz Madde (BM), Beyin Omirilik Sıvısı (BOS), Tüm Beyin, Hipokampus, Amigdala, Lateral Ventrikül (LV) hacimsel hesapları ve çevresel çizimleri, görüntü işleme teknikleri ve atlas tabanlı bölütleme ile Manyetik Rezonans (MR) görüntüleri üzerinde belirlemeye çalışılmıştır. Tüm işlemler için Alzheimer Hastalığı Beyin Analiz Programı (AHBAP) isimli bir arayüz tasarlanmıştır. Hasta ve sağlıklı gruplar için öznitelik anlamı taşıyan bölgeler 30 deneğin MR görüntülerinde belirlenmiştir. Karşılaştırmalar bu iki grup arasında yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler- Alzheimer Hastalığı, Amigdala, BOS, BM, GM, Hipokampus, LV, MR, SPM, Atlas Tabanlı Bölütleme

Abstract

Alzheimer Disease (AD) is a neurological illness which occurs with old age and as the disease progresses in the brain, which causes serious damage. There is no treatment to stop for the disease as well as the beginning of the disease is still unknown. Studies concentrates to diagnose at early stage of the disease, treatment and to calculate brain tissues atrophy. In this study, features of Alzheimer Disease Gray Matter (GM), White Matter (WM), Cerebrospinal fluid (CSF), all brain, hippocampus, amygdala, lateral ventricular (LV) tissues volumetric calculations and perimeter drawing were studied to determine on Magnetic Resonance (MR) images. For all transactions were designed an interface named Alzheimer Disease Brain Analysis Programme. The regions which carries of features for patients and healthy subjects were determined on 30 subjects MR images. Comparisons were made between these two groups.

Keywords- Alzheimer Disease, Amygdala, CSF, WM, GM, Hippocampus, LV, MR, SPM, Atlas Based Segmentation

1. Giriş

Alzheimer Hastalığı (AH) küçük unutkanlıklarla başlayan ve zaman ilerledikçe zihinsel ve davranışsal bozukluklara yol açan geri dönüşü olmayan bir beyin hastalığıdır. İlk defa 1906 yılında hastalığında ismiyle anıldığı Alois Alzheimer adında Alman bir nöropatolog tarafından tanımlanmıştır. Hastalar genellikle, demans adı verilen sağlıklı ve hastalıklı dönemlerin geçiş evresi olan Hafif Bilişsel Bozulma (HBB) evresinde küçük unutkanlık şikayetleri ile hastaneye gelirler. Demansa sebep olabilecek yaklaşık 100 tane hastalıktan bir tanesi AH olduğu için kesin tanı hemen konulamamaktadır [1]. Bu evrede hastaya bir dizi fiziksel, nörolojik muayene ve testler gerçekleştirilerek demansın gerçek nedeni araştırılmaya başlanır. Nörolojik testler içinde en sık kullanılan test Mini Mental Durum Muayenesidir (MMSE). Demans şikayeti ile gelen hastaya yaklaşık 10 dakika süren beyinsel aktivite merkezlerini değerlendirmeye yönelik sorular sorulmakta ve hastaya 0-30 puan arasında değişen skorlar verilmektedir [2].

Patrella ve ark. MMSE testine göre AH' yi 24-30 skorları arası HBB, 20-23 skorları arası erken evre AH, 10-19 skorları arası orta evre AH, 0-9 skorları arası ağır evre AH olmak üzere derecelendirmişlerdir [3]. Hastadan alınan öykü ve laboratuvar sonuçları bazı demans nedenlerinin elenmesi için ayırıcı tanı sağlayabilmektedir. Ayırıcı tanı olarak AH araştırmalarında en sık kullanılan görüntüleme yöntemleri ise Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans (MR) görüntülemidir. Hastalığın seyrini takip etme, tanı açısından farklılıkları azaltmak için AH' de standart tanı kriterleri National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRA) başlığı altında standart bir kriter oluşturulmuştur [1]. Bu çalışmada hastane veri tabanında MMSE testinin skorları ve NINCDS-ADRA standart tanı kriterlerine göre etiketlenen AH MR görüntüleri kullanılmıştır [4].

MR görüntüleri AH' nin beyinde oluşturduğu hasara bağlı olarak oluşan doku kayıplarını göstererek ayırıcı tanıya yardımcı olan yüksek uzaysal çözünürlüğe sahip bir görüntüleme yöntemidir [3].Hastalığın ilk belirtisi unutkanlık olduğu için görüntülerde öncelikle hafıza ile ilgili

Tıbbi Görüntüleme 1

2. Gün 26 Eylül 2014 Cuma (09.00-10.00)

bölgelerde doku kayıpları aranmaktadır. Özellikle hafıza ile ilgili hipokampus ve amigdala bölgelerinde doku kayıpları literatürde sıklıkla vurgulanmaktadır [5,6]. İç bölgelerde doku kayıpları ile beraber tüm beyin, GM, BM, BOS bölgelerinde anlamlı değişiklikler görülmektedir [7,8]. Yine doku kayıpları ile paralel olarak lateral ventriküllerde genişleme görülmektedir [5]. Çalışmada AH için literatürde belirtilen öznelik bölgelerine yönelik bir arayüz tasarlanmış, hacimsel hesap ve ilgili bölgelerin çevresel çizimleri görüntü işleme ve atlas tabanlı bölütleme ile hızlı bir şekilde incelenmesi hedeflenmiştir [4].

2. Malzeme ve Yöntem

Çalışmada kullanılan hastalıklı datalar (Alzheimer) Selçuk Üniversitesi, Selçuklu Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalına AH veya AH şüphesi ile gelen hastaların MMSE skorları ve NINCDS-ADRDA AH tanı kriterlerine göre etiketlenen beyin MR görüntülerinden elde edilmiştir. Normal MR görüntüleri ise, herhangi bir kliniğe şikayet sonucu gelerek MR görüntüsü alınan, ancak MR değerlendirmesinde “Normal Sınırlar İçinde Beyin MR bulguları” olarak etiketlenen sağlıklı görüntülerden oluşmaktadır. Selçuklu Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonundan verilerin kullanım izni alınmıştır [4]. Hastalıklı görüntüler hastane veritabanında MMSE skorları ve NINCDS-ADRDA AH tanı kriterlerine göre etiketlenmiş var olan geçmiş görüntüler olup, halihazırda gelen hastalardan herhangi bir görüntü talebinde bulunulmamıştır [4].

Sağlıklı grup; yaşları 50 ile 76 arası değişen 8 kadın 5 erkek, yaş ortalaması 60.46 ± 6.17 olmak üzere 13 kişiden oluşmaktadır. Hastalıklı grup görüntüleri ise MMSE skorları ve NINCDS-ADRDA AH tanı kriterlerine göre etiketlenmiş farklı evrelerden yaşları 57 ile 87 arası değişen 10 erkek 7 kadın, yaş ortalaması 72.29 ± 11.16 olan 17 kişiden oluşmaktadır [4].

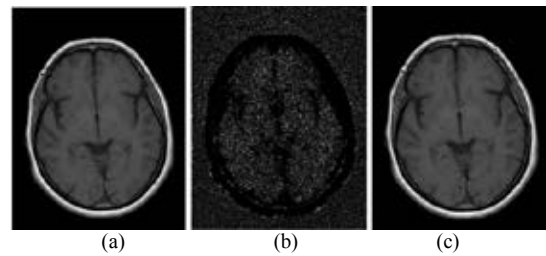
Hasta beyin MR görüntüleri T1 aksiyal, 264×288 matris boyutlu, piksel boyutu 0.833×0.833 mm², voksel yüksekliği 6.4 mm olan 16 bit çözünürlüğe sahip 22 kesitlik Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) görüntülerden oluşmaktadır. Sağlıklı görüntüler ise T1 aksiyal, 500×640 matris boyutlu, 0.375×0.375 mm², voksel yüksekliği 6.5 mm olan 16 bit çözünürlüğe sahip 22 kesitlik DICOM görüntülerden oluşmaktadır. Hasta ve normal datalar arasında matris ve voksel boyutları arasında fark olması hastane veri tabanında standart bir çekim özelliği olmamasından kaynaklanmaktadır. Klinik isteğe ve hasta durumuna bağlı olarak çekim standartları değişmektedir. Bundan dolayı çalışmada hasta ve sağlıklı datalar kendi aralarında uyumlu olacak şekilde birçok görüntü içerisinden seçilmiştir. Daha sonra bu fark normalizasyon aşamasında normal dataların hastalıklı datalar boyutuna normalize edilmesi ile tüm görüntüler standart hale getirilecektir. Çalışmada gerçekleştirilen arayüzün basamakları sırasıyla aşağıda açıklanmaktadır [4].

DICOM Görüntülerin Nifti Formatına Dönüştürülmesi: DICOM formatında alınan MR görüntülerinin hacimsel analizinin yapılabilmesi için, görüntülerin Nifti formatına dönüştürülmesi gereklidir [9]. Nifti formatına dönüştürme işlemi Statistical Parametric

Mapping (SPM) programı araçları ile gerçekleştirilmiştir [10]. Yüksek uzaysal çözünürlüğe sahip DICOM görüntüler dönüşüm sonrası çözünürlük olarak bir kayba uğramazlar. Ancak DICOM format içerisine gömülmüş olan hastaya ait, analiz sırasında gerekli olmayan yaş, isim, doktor ismi vb. bazı bilgiler kaybedilmektedir. Nifti formatı kesitler halinde bulunan *.dcm uzantılı DICOM görüntülerini, görüntülerin bulunduğu *.img ve görüntülerin özelliklerinin bulunduğu *.hdr uzantılı iki dosyada sıkıştırılmaktadır.

Gürültü Giderme: Literatürde MR görüntülerinde gürültü giderme konusunda birçok algoritma önerilmiştir [4]. MR görüntüleri beyin anatomisini yüksek çözünürlükte gösterdiği için kullanılan algoritmanın anatomiyi bozmayacak şekilde gürültüyü çekip alması gerekir. Ancak bazı algoritmalar gürültü giderme sırasında anlamlı kenarları da sildiği için amaca uygun algoritmanın kullanılması gerekmektedir. Çünkü bu aşamada eklenecek herhangi bir hata diğer aşamalarda etkisini katlayarak gösterecektir. Kullanılan algoritmanın anlamlı kenarları yok etmeden gürültüyü kabul edilebilir bir seviyeye çekmesi gerekmektedir. Normalizasyon işlemi sırasında gürültünün de dönüşüme katılmaması için gürültü giderme MR görüntülerinde gerekli bir önlemdir. MR görüntülerinde gürültüler rastgele dağılım gösterdiği için gürültüleri modellemede olasılık yoğunluk fonksiyonları kullanılmaktadır. Literatürde rastgele işaretleri modellemek için gaussian, poisson, rayleigh, rician, gamma gibi gürültü modelleri kullanılmaktadır [11-13].

Çalışmada kullanılan MR görüntülerinde gürültüler rician dağılım ile modellenip nonlocal means filtre ile giderilmiştir. Tüm görüntüler için sonuçlar ise popüler bir kalite ölçüm metriği olan Peak Signal to Noise Ratio (PSNR) metriği ile dB (Decibell) cinsinden ölçülmüştür. Şekil 1' de gürültülü görüntü, görüntüden çekilen gürültü ve gürültüden arındırılmış görüntü sırası ile verilmektedir. Şekil 1' deki görüntü için ölçülen PSNR değeri 69.007 dB olarak hesaplanmıştır [4].



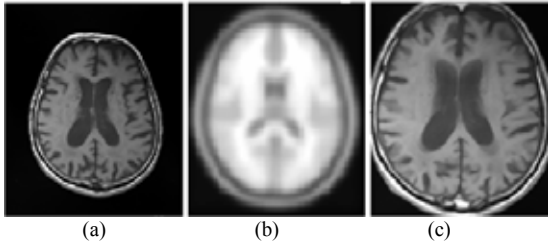
Şekil 1. (a) Gürültülü görüntü (b) Görüntü üzerinde bulunan gürültü (c) Gürültüden arındırılmış görüntü

Normalizasyon: Normalizasyon farklı deneklerden farklı özelliklerde alınan MR görüntülerinin aynı koordinat sistemine çakıştırma işlemidir. Ayrıca kafa hareketlerinden kaynaklanan sapmalar da normalizasyon işlemi ile beraber giderilmektedir. Normalizasyon işlemi için SPM programı araçlarından faydalanılmıştır. SPM programı bu işlemi 12 parametrelili affine dönüşümü ve doğrusal olmayan çakıştırma ile gerçekleştirmektedir. Referans görüntü olarak SPM programı Montreal Neurological Institute (MNI)'nin 152 sağlıklı MR beyin görüntüsünün ortalamasını olarak oluşturmuş olduğu ICBM152 taslağını kullanmaktadır [14].

Tıbbi Görüntüleme 1

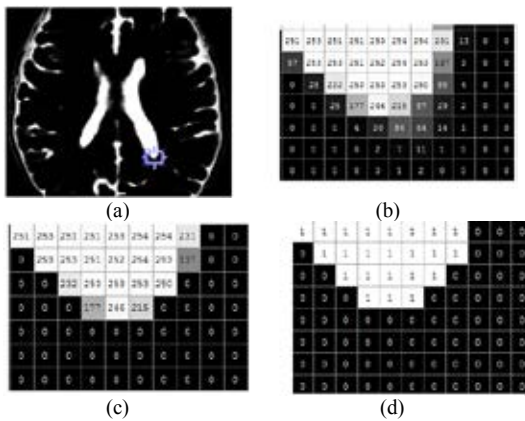
2. Gün 26 Eylül 2014 Cuma (09.00-10.00)

Hastane veritabanından alınan MR kaynak görüntüleri SPM araçları ile T1 ağırlıklı referans görüntüye çakıştırılarak, tüm görüntüler için maksimum benzerlik elde edilerek tekrar Nifti formatında kaydedilmektedir. Voksel boyutları $0.375 \times 0.375 \times 6.5 \text{ mm}^3$ sağlıklı MR görüntüleri, hastalıklı MR görüntülerin voksel boyutları olan $0.833 \times 0.833 \times 6.4 \text{ mm}^3$ ölçeğine normalize edilerek iki grup arasında standart sağlanmış [4]. Şekil 2'de hastalıklı görüntü, MNI referans görüntü, normalize edilmiş görüntü sırası ile verilmektedir.



Şekil 2. a) Hastalıklı Görüntü (b) MNI Referans Görüntü (c) Normalize edilmiş hastalıklı görüntü

Bölütleme: MR görüntülerinde bölütleme işlemi BM, GM, BOS bölgelerinin ayrılması için gerekli bir basamaktır. Görüntülerin yığın olarak bölütlenmesi işlemi SPM programının segmentasyon arayüzü kullanılarak yapılmıştır. SPM programı bu işlemi BM, GM ve BOS bölgelerinin öncül olasılık haritalarını kullanarak Gaussian Mixture Model (GMM) ve Bayes öğrenmesi yöntemleri ile yapmaktadır [10]. Bölütleme işlemi sonucunda her bir piksel buldukları dokuya ait olma olasılıklarına göre 0-255 arasında bir değer almaktadır. Hacimsel hesaplamaların yapılabilmesi için uzman radyologun görüşleri de alınarak 100 değerinin altındaki pikseller gürültü olarak kabul edilmiştir. Daha sonra anlamlı pikseller binary formatına dönüştürülerek ön plan piksellerinin 1, arka plan piksel değerlerinin 0 değeri olması sağlanmıştır. Şekil 3' te sırasıyla BOS görüntüsünün bir kesitinde mavi dikdörtgen içindeki piksel değerleri, 100 değerinin altındaki piksel değerlerinin atılması ve binary formata dönüştürülmesi gösterilmektedir.



Şekil 3. (a) BOS görüntüsü (b) Mavi renk ile alınan bölgedeki piksellerin sayısal dağılımı (c) 100 değeri altındaki piksel değerlerinin atılması (d) 100 değeri üzerindeki piksellere 1 değeri verilmesi

GM, BM, BOS Bölgelerinin Çevre Çizimi ve Hacim Hesabı: Binary formata dönüştürülen görüntülerde hacim hesabı bir yığındaki anlamlı piksel sayılarının toplamının bir vokselin hacimsel boyutu ile çarpılarak bulunur. Bir vokselin hacimsel boyutları Nifti formatındaki *.hdr dosyasında bulunan "PixelDimensions" kısmında milimetre (mm) cinsinden bulunan değerler ile hesaplanmaktadır. Normalizasyon işleminden sonra tüm görüntüler için "PixelDimensions" değerleri [0.833 0.833 6.4] olarak sırasıyla vokselin en, boy, yükseklik değerleri olarak bulunmaktadır. Dolayısıyla bir voksel için hacimsel değer tüm "PixelDimensions" değerlerinin çarpılması ile 4.4409 mm^3 olarak hesaplanmaktadır. GM, BM, BOS görüntülerinin kendi içlerinde tüm piksel sayısının toplanması ve bir voksel hacmi ile çarpılması sonucu bulunmuştur. Çevresel çizimler, binary formata dönüştürülerek bir nesne durumuna gelen görüntülerin MATLAB görüntü işleme araçları ile her bir nesnenin çevresel koordinatlarının bulunması ve bu koordinatların orjinal görüntü üzerinde denk gelen piksel değerlerinin çizdirilmesi sonucu elde edilmektedir.

Tüm Beyin Çevre Çizimi ve Hacim Hesabı: Tüm beyin çevresi bölütleme işlemi sonucu elde edilen BM ve GM bölgelerinin toplanması ile elde edilmiştir. Herbir kesitte bu bölgeler toplanarak tüm beyni temsil eden yeni bir üç boyutlu matris oluşturulur. Bu matris içerisinde ön planı oluşturan pikseller toplanıp, voksel hacmi ile çarpılırsa tüm beyin hacim hesabına gidilebilmektedir.

Hipokampus Amigdala Çevre Çizimi ve Hacim Hesabı: Hipokampus ve amigdalanın çevreleri atlas tabanlı bölütleme yöntemi ile bulunmuştur. Hipokampus ve amigdala maskeleri 22 kesite uyacak şekilde AHBAP programı harici oluşturulmuştur. Oluşturulan 22 kesitlik maskeler tüm görüntüler için standart olacağından bir kere oluşturulup tüm görüntülerde kullanılmıştır. Bu işlem maskelerin elektronik atlasın oluşturulması ve maskelerin orjinal görüntü boyutlarına "Coregister" işlemi ile indirgenmesi olmak üzere iki adımdan oluşmaktadır. Atlas olarak MNI'nin oluşturduğu atlas referans alınmış, maskeler ise Wake Forest University (WFU)'nun geliştirdiği wfu pick atlas ile oluşturulmuştur [15]. WFU Pick Atlas kütüphanesi MATLAB'ın kendi kütüphanelerine eklenerek kullanılmaktadır. Bu kütüphane ile oluşturulan maske özellikleri matris boyutu 91×109 , kesit sayısı 91 ve voksel boyutu $2 \times 2 \times 2$ şeklindedir.

Normalize edilmiş görüntüler ile oluşturulan maskeler arasındaki boyut uyumsuzluğu SPM programı araçlarından olan "Coregister" işlemi ile gerçekleştirilmektedir. Hipokampus ve Amigdala bölgeleri GM dokusunda bulunduğu için, oluşturulan maskeler ile GM "AND" işlemine tabi tutularak ilgili bölgelerde binary maskeleme uygulanmıştır. Maskeleme sonucu altta kalan bölgeler hacim hesabı ve çevresel çizimler için kullanılmaktadır.

LV Çevre Çizimi ve Hacim Hesabı: Lateral Ventrikül çevre çizimi ve hacim hesabı için bölütleme sırasında elde edilen BOS görüntülerinden faydalanılmıştır. LV beynin orta kısmında bulunup içi beyin omirilik sıvısı ile doludur. LV çevre çizimi için MRlcro programından manuel olarak maskeler elde edilerek Nifti formatında bir yığın olarak kaydedilmektedir [16]. Yığındaki her bir maske ile ilgili BOS görüntüsü "AND" işlemine tabi tutularak altında kalan alan, kullanılan kesit için LV çevresini vermektedir. Her kesit için

Tıbbi Görüntüleme 1

2. Gün 26 Eylül 2014 Cuma (09.00-10.00)

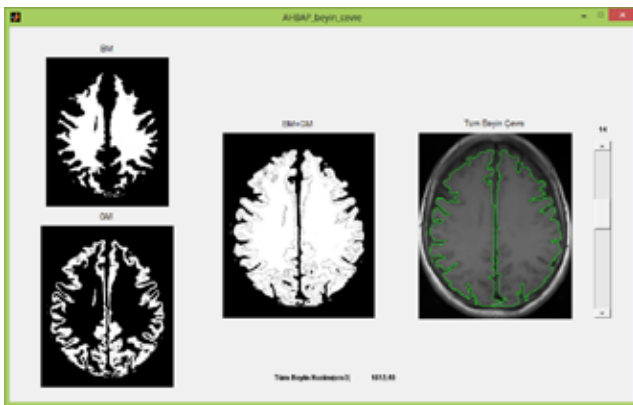
bu işlem tekrarlanarak toplam piksel sayısından LV hacmine gidilebilmektedir.

3. Alzheimer Hastalığı Beyin Analiz Programı

İkinci bölümde belirtilen tüm basamaklar bir arayüzde toplanarak sonuçlara hızlı bir şekilde ulaşmak hedeflenmektedir. Şekil 4' te oluşturulan arayüz, Şekil 5' te ise tüm beyin analizi için alt arayüz verilmektedir. Diğer çevre çizimleri ve hacimsel hesaplar Şekil 5' te verilen alt arayüzdeki gibi gerçekleştirilmektedir. "GÖSTER" butonu ile Nifti formatındaki görüntüler 3 boyutlu olarak aksiyal, sagittal ve koronal bölgelerde incelenebilmektedir



Şekil 4. Alzheimer Hastalığı Beyin Analiz Programı



Şekil 5. Tüm beyin hacim hesabı ve çevresel çizimi için oluşturulan alt arayüz

4. Sonuçlar

Gerçeklenen arayüz ile Selçuklu Tıp Fakültesinden alınan 13 sağlıklı ve 17 hasta MR görüntüleri üzerinde denemeler yapılmıştır. Bazı görüntüler hipokampus seviyesinde çekildiği ve tüm beyini kapsayan görüntüler

bulunmadığı için GM, BM, BOS, tüm beyin hacmi için genel sonuçlara gidilememiştir. İki grup arasında hipokampus, amigdala ve LV hacimleri yüzdesel olarak karşılaştırılmıştır. Tablo 1' de sağlıklı ve AH' li gruplar için sağ, sol, toplam hipokampus (HK) ve amigdala (AD) ortalama hacimleri, iki grup için ortalama LV hacimleri cm^3 cinsinden verilmiştir. Ölçülen bölgeler için hasta grubu, sağlıklı gruba göre sağ hipokampus %19, sol hipokampus %32, toplam hipokampus %24.73, sağ amigdala %18.35, sol amigdala %20.99, toplam amigdala %19.68 oranında azalma, lateral ventrikül hacmi ise %110.57 oranında artış göstermiştir.

Tablo1: Öznitelik bölgeleri için ortalama hacimsel değerler

	Sol HK	Sağ HK	Toplam HK	Sol AD	Sağ AD	Toplam AD	LV
AH	3.53	4.09	7.61	1.28	1.29	2.57	78.48
Sağlıklı	5.17	5.02	10.11	1.62	1.58	3.20	37.27

4. Kaynakça

- [1] Selekler, K., "Alois Alzheimer ve Alzheimer Hastalığı", *Turkish Journal of Geriatrics*, Supplement 3, 2010
- [2] Gürvit, H. İ., Baran, B., 2007, "Demanslar ve Kognitif Bozukluklarda Ölçekler", *Archives of Neuropsychiatry*2007; 44: 58-65
- [3] Petrella J.R., Coleman R.E. and Doraiswamy P.M. "Neuroimaging and early diagnosis of Alzheimer disease: A look to the future," *Radiology* 226, 2003, 315-336
- [4] Öziç, M.,Ü., "MR Görüntülerinde Alzheimer Hastalığının Özniteliklerinin Belirlenmesi", *Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2013*
- [5] Mu,Q.,Xie,J.,Wena,Z., Wenga, Y., Shuyuna, Z., "A Quantitative MR Study of the Hippocampal Formation, the Amygdala, and the Temporal Horn of the Lateral Ventricle in Healthy Subjects 40 to 90 Years of Age", *American Journal of Neuroradiology*, 1999, 20: 207-211
- [6] Varon, D., "Minimal Atrophy of the Entorhinal Cortex and Hippocampus:Progression of Cognitive Impairment", *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011;31:276–283 DOI: 10.1159/000324711
- [7] Appel, J., Potter, E., Shen, Q., Pantol, G., Greig, M.T., Loewenstein, D. and Duara, R., "A comparative analysis of structural brain MRI in the diagnosis of alzheimer's disease", *Behavioural Neurology*, 2009, 21:13-19
- [8] Gür, S., "Alzheimer Hastalığında MRG kantitatif atrofi analizleri ile nöropsikolojik tanı testleri ilişkisi", *Uzmanlık tezi, Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Denizli, 2008*
- [9] Özdemir, H. İ., "Şizofrenide,beyinde görülen yapısal değişikliklerin manyetik rezonans görüntüleme ile voksel tabanlı morfometrik analizi", *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı, Doktora Tezi, 2010*
- [10] Ashburner, J. and Friston, K., "SPM: Statistical Parametric Mapping",SPM manuel <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/doc/2013>
- [11] Coupe, P., Manjon J., "Robust Rician Noise Estimation for MR Images",*Medical Image Analysis* 2010;14(4):483-93
- [12] A, Coll B and Morel J.M., " A non-local algorithm for image denoising", *IEEE Int. Conf. on Computer Vision and Pattern Recognition (CPVR)* 2, 2005, 60–65
- [13] Gudbjartsson, H.,Patz S., "The Rician Distribution of Noisy MRI Data",*Magn Reson Med.* 1995 December ; 34(6): 910–914
- [14] Şenvardar, K. E., "Nörogörüntüleme SPM uygulamaları: İşlevsel MR imgelerinde uzaysal önileme", *10. Ulusal Sinirbilim Kongresi,2011*
- [15] Maldjian, J., "WFU PickAtlas version 3.0 Developers", Manualhttp://fmri.wfubmc.edu/downloads/WFU_PickAtlas_Developers_Manual_v3.0.pdf,2010
- [16] C. Rorden , "MRICro software", <http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro>